

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 12 JAN 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

103 31 324.9

Anmeldetag:

10. Juli 2003

Anmelder/Inhaber:

Professor Dr. Josef-Peter Guggenbichler,
Erlangen/DE;
Dr. Christoph Cichos, Freiberg/DE

Erstanmelder: Professor Dr. Josef-Peter Guggenbichler
Dr. Christoph Cichos GbR Antimicrobial Argentum
Technologies, München/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen-
Kunststoffproduktes

Priorität:

10. September 2002 DE 102 41 962.0

IPC:

C 08 J, C 09 D und A 61 L

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 16. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

Agutts

BEST AVAILABLE COPY

WEICKMANN & WEICKMANN

Patentanwälte
European Patent Attorneys · European Trademark Attorneys

DIPL.-ING. **H. WEICKMANN** (bis 31.1.01)
DIPL.-ING. **F. A. WEICKMANN**
DIPL.-CHEM. **B. HUBER**
DR.-ING. **H. LISKA**
DIPL.-PHYS. DR. **J. PRECHTEL**
DIPL.-CHEM. DR. **B. BÖHM**
DIPL.-CHEM. DR. **W. WEISS**
DIPL.-PHYS. DR. **J. TIESMEYER**
DIPL.-PHYS. DR. **M. HERZOG**
DIPL.-PHYS. **B. RUTTENSPERGER**
DIPL.-PHYS. DR.-ING. **V. JORDAN**
DIPL.-CHEM. DR. **M. DEY**
DIPL.-FORSTW. DR. **J. LACHNIT**

Unser Zeichen:
28642P DE-1/HBwr

Anmelder:
**Prof. Dr. Josef-Peter Guggenbichler,
Dr. Christoph Cichos GbR
Antimicrobial Argentum Technologies
Bavariaring 15**

80336 München

Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes

Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung metallhaltiger antimikrobieller Kunststoffprodukte sowie durch das Verfahren erhältliche Produkte, insbesondere Produkte für den medizinischen Bedarf.

10

Kunststoffgegenstände werden im medizinischen Bereich sehr häufig und für verschiedenste Zwecke verwendet. Problematisch bei der Verwendung von Kunststoffprodukten für medizinische Zwecke ist die leichte Besiedelbarkeit der Kunststoffe mit Keimen. Die Keime setzen sich auf der Kunststoffoberfläche fest und bilden einen "Biofilm". Die Folge der

15

Verwendung eines mit Mikroorganismen besiedelten Kunststoffgegenstandes sind oft Infektionen. Es ist bekannt, dass die Verwendung von Kathetern und Kanülen aus Kunststoffen leicht zu einer Infektion durch Einwanderung von Bakterien führen kann. Besonders gravierend und häufig sind solche Infektionen u.a. bei zentralvenösen

20

Kurz-, Mittel- und Langzeitkathetern sowie im urologischen Bereich, wo Harnröhrenkatheter und Ureterenkatheter routinemäßig verwendet werden und bei ableitenden Ventikelsystemen. So sterben alleine in der Bundesrepublik Deutschland täglich ungefähr 12 bis 15 Patienten infolge von Infektionen, die auf die Verwendung von mikrobiell verunreinigten Kathetern zurückzuführen sind.

25

30

Bislang wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Besiedelung von Kunststoffgegenständen und somit Infektionen zu verhindern. WO87/03495 und WO89/04682 beschreiben die Imprägnierung von medizinischen Vorrichtungen bzw. Implantaten mit Antibiotika. Problematisch bei der Imprägnierung mit Antibiotika ist allerdings die Bildung und Selektion von resistenten Mikroorganismen.

Ein weiterer Ansatz zur Verringerung von Infektionen bei der Verwendung von Kunststoffprodukten ist die Verwendung von Metallen oder Metallegierungen, z.B. bei Kathetern (DE 40 41 721, DE 27 20 776 und DE 33 02 567). Von besonderer Bedeutung ist hierbei die antimikrobielle
5 Eigenschaft von Silber. Bereits Spuren von Silber und seinen Salzen zeigen eine bakteriostatische und bakterizide Wirkung. US 4 054 139 offenbart einen Katheter, bei dem zur Infektionsprophylaxe ein silberhaltiges, oligodynamisches Material auf innere und äußere Oberflächen appliziert wurde. Allerdings gelang es in den beschriebenen Ansätzen bislang nicht,
10 in jeder Hinsicht, insbesondere bei Beginn der Benutzung zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der Sterilität mit der Imprägnierung von Kunststoffprodukten zu erzielen.

Ein Verfahren zur Herstellung von antimikrobiellen Kunststoffkörpern mit
15 verbessertem Langzeitverhalten wird in WO01/09229 beschrieben.

In einer klinischen Prüfung der in WO 01/09229 beschriebenen Katheter konnte eine Reduktion septischer Komplikationen um 88 % gegenüber den durch herkömmliche Katheter verursachten Infektionen beobachtet werden.
20 Das bedeutet, dass im Vergleich zur Verwendung der Kontrollkatheter, wobei 25 Fälle von Sepsis auftraten, die Sepsisfälle auf drei Fälle verringert werden konnten. Somit ist die Wirkung eines nach dem in WO 01/09229 offenbarten Verfahren hergestellten Katheters zwar gegenüber dem bisherigen Stand der Technik deutlich verbessert, aber auch bei der
25 Verwendung der in WO 01/09229 offenbarten Katheter wird eine Besiedelungsrate von 10 % beobachtet, zudem treten auch hier, insbesondere in den ersten Tagen nach der Implantation des Katheters Infektionen an der Eintrittsstelle des Katheters auf.

30 Somit ist es bislang nicht gelungen, eine mikrobielle Verunreinigung von medizinisch verwendeten Kunststoffprodukten, insbesondere von Kathetern in zufriedenstellendem Ausmaß zu verhindern.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist somit die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Kunststoffprodukten, die eine zufriedenstellende antimikrobielle Wirksamkeit aufweisen.

- 5 Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes, umfassend
- A) Bilden eines Vorprodukts,
 - B) Behandeln von mindestens einem Bestandteil des Vorproduktes mit einem antimikrobiellen Metallkolloid, und
 - 10 C) Zusetzen eines löslichen oder schwerlöslichen Salzes eines antimikrobiellen Metalls.

Überraschenderweise ergibt die Kombination aus einem antimikrobiellen Metallkolloid und einem löslichen, bevorzugt schwerlöslichen Salz eines antimikrobiellen Metalls eine zufriedenstellende antimikrobielle Wirksamkeit.

15 Neben einer ausreichenden Langzeitwirkung wird mit den erfindungsgemäßen Kunststoffprodukten auch eine deutlich verbesserte Sofortwirkung gegenüber Mikroorganismen erreicht. Insbesondere ist die antimikrobielle Wirksamkeit zu Beginn wesentlich verbessert gegenüber einem Kunststoffprodukt des Standes der Technik, wie beispielsweise in WO 01/09229 beschrieben. So kann im direkten Vergleich der Kunststoffprodukte hergestellt gemäß WO 01/09229 und der erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte eine deutlich höhere antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte gezeigt werden

20 (vgl. Tabelle 1).

25

Die Kunststoffprodukte gemäß der vorliegenden Erfindung besitzen zudem keine erhöhte Cytotoxizität gegenüber Produkten des Standes der Technik, ein weiterer Vorteil ist es, dass bei der Verwendung der

30 erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte keine Thrombogenität beobachtet wird.

Antimikrobielle Kunststoffprodukte im Sinne der Erfindung sind Produkte, die eine Wirksamkeit gegen Mikroorganismen aufweisen, insbesondere gegen Bakterien oder/und Pilze. Dabei kann es sich sowohl um eine bakteriostatische Wirkung als auch um eine bakterizide Wirkung handeln.

5

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann prinzipiell jedes beliebige antimikrobielle Kunststoffprodukt hergestellt werden, bevorzugt werden Produkte hergestellt, die im medizinischen Bereich Verwendung finden. Dabei kann es sich beispielsweise um Katheter, Schläuche, Tuben, insbesondere endotracheale Tuben, in der Urologie verwendete Gegenstände, Knochenzement, bevorzugt Knochenzement, der aus Methylacrylat besteht, Goretexgewebe, Zahnbürsten, Silikonkunststoffe, Kunststofffolien, Textilien, beispielsweise zur Herstellung von Berufskleidung, Windeln oder/und Teile davon handeln. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Katheter hergestellt.

Als Ausgangsmaterialien zur Herstellung der erfindungsgemäßen antimikrobiellen Kunststoffprodukte können beliebige polymere Verbindungen eingesetzt werden, die im medizinischen Bereich üblicherweise Verwendung finden. Bevorzugte Polymere sind z.B. Polyurethane, Polyethylen, Polypropylen, vernetzte Polysiloxane, Polymere auf (Meth)acrylat-Basis, Cellulose und Cellulose-Derivate, Polycarbonate, ABS, Tetrafluorethylenpolymere, Polyethylenterephthalate sowie die entsprechenden Copolymere. Besonders bevorzugt werden Polyurethan, Polyethylen und Polypropylen sowie Polyethylen/Polypropylen-Copolymere verwendet, am meisten bevorzugt ist Polyurethan.

Neben einem oder mehreren polymeren Materialien kann das Vorprodukt weitere Additive umfassen. Additive können beispielsweise anorganische oder organische Substanzen sein. Das Vorprodukt kann alle anorganischen als auch organischen Substanzen umfassen, die inert und medizinisch

unbedenklich sind, so wie beispielsweise Bariumsulfat, Calciumsulfat, Strontiumsulfat, Titandioxid, Aluminiumoxid, Silicumdioxid, Zeolithe, Calciumfluorid (CaF_2), Glimmer, Talk, pyrogene Kieselsäure, Calciumhydroxylapatit, Kaolin, Zirkon oder/und Mikrocellulose. Bevorzugt
5 verwendete anorganische Substanzen sind Bariumsulfat, welches gleichzeitig als Röntgenkontrastmittel für besondere Anwendungsformen eingesetzt werden kann, und Zirkon.

Im erfindungsgemäßen Verfahren werden ein oder mehrere Bestandteile
10 des Vorproduktes mit einem Metallkolloid behandelt. Hierbei können ein oder mehrere polymere Materialien oder/und ein oder mehrere anorganische bzw. organische Teilchen mit dem Metallkolloid behandelt werden. Die Trägermaterialien für das Metallkolloid können im Vorprodukt in einer Menge von etwa 5 bis 50 Gew.-% vorliegen. Wenn Bariumsulfat als
15 Trägermaterial eingesetzt wird, liegt es gebräuchlicherweise in einer Menge von etwa 5 bis 30 Gew.-% vor, besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 20 Gew.-%. Bei der Verwendung von Silicumdioxid als Trägermaterial liegt dieses in einer Menge von etwa 30 bis 50 Gew.-%, bevorzugt etwa 40 Gew.-% vor.

20 Das Metallkolloid, mit dem ein oder mehrere Bestandteile des Vorprodukts behandelt werden, wird geeigneterweise durch Reduktion von Metallsalzlösungen hergestellt. Bei der Verwendung von Silber wird dieses beispielsweise als ammoniakalische Silbernitratlösung mit einem
25 Reduktionsmittel versetzt. Zur Stabilisierung des entstehenden Metallkolloids können gegebenenfalls zusätzlich Schutzstoffe wie Gelatine, Kieselsäure, Stärke, Dextrin, Gummi Arabicum, Polyvinylalkohol oder Komplexbildner wie Ethylendiamintetraessigsäure eingesetzt werden. Vorzugsweise wird ohne Schutzstoffe gearbeitet. Geeignete
30 Reduktionsmittel sind beispielsweise Aldehyde (z.B. Acetaldehyd), Aldosen (z.B. Glucose), Chinone (z.B. Hydrochinon), anorganische komplexe Hydride (Natrium- oder Kaliumboranat), reduzierende

Stickstoffverbindungen (z.B. Hydrazin, Polyethylenimin), Ascorbinsäure, Weinsäure sowie Zitronensäure.

5 Durch Variation der Reduktionsmittel sowie Variation oder Weglassen der Stabilisatoren kann zudem die Färbung des beschichteten Trägermaterials gesteuert werden.

10 Für das erfindungsgemäße Verfahren sind alle antimikrobiell wirkenden Metalle, so wie beispielsweise Silber, Kupfer, Gold, Zink, Zirkonium, Wismut (Bismut) oder Cer sowie Gemische davon geeignet. Besonders bevorzugt ist Silber, welches eine hohe antimikrobielle Wirksamkeit aufweist. Weiterhin wird bevorzugt Kupfer verwendet, wodurch vorteilhafterweise auch eine Wirksamkeit gegenüber Pilzen erreicht wird.

15 Die Menge des Metallkolloids beträgt vorteilhafterweise etwa 0,1 bis 10, bevorzugt etwa 0,5 bis 5 Gew.-%.

20 Das Aufbringen des Metallkolloids auf einen oder mehrere Bestandteile des Vorprodukts kann entweder in einem Schritt erfolgen oder kann von einer Trocknung gefolgt werden und mehrmals wiederholt werden. Mit beiden Methoden kann eine sehr hohe Metallkonzentration erreicht werden. Durch Variation der Reduktionsmittel sowie Variation oder Weglassen der Stabilisatoren kann die Partikelgröße des Metalls gesteuert werden. Wenn Silber als Metallkolloid verwendet wird, liegt die bevorzugte Teilchengröße
25 im Bereich von 10 bis 50 nm. Silber dieser Teilchengröße wird als Nanosilber bezeichnet. In einer bevorzugten Ausführungsform wird nach der Zugabe des Reduktionsmittels und der Abscheidung des Nanosilbers in der Lösung verbliebenes Silber durch Zugabe von Phosphorsäure als Silberphosphat gefällt, welches nachstehend als "Silberphosphat in statu
30 nascendi" bezeichnet wird und sich durch besonders raschen Eintritt der antimikrobiellen Wirkung auszeichnet.

Die Menge des Metallkolloids wird so gewählt, dass ein ausreichender Teil der Oberfläche des Kunststoffproduktes aus Metallteilchen besteht, um eine antimikrobielle Wirksamkeit zu erreichen.

5 Erfindungsgemäß wird dem Vorprodukt weiterhin ein lösliches oder schwerlösliches Salz eines antimikrobiellen Metalls zugesetzt. Hierbei handelt es sich bevorzugt um ein Silbersalz, Zinksalz, Kupfersalz, Cersalz, Platinsalz, Zirkoniumsalz, Wismutsalz oder/und Goldsalz sowie Gemische davon. Besonders bevorzugt wird ein Silbersalz, insbesondere Silbersulfat
10 oder/und Silberphosphat in statu nascendi, verwendet. Grundsätzlich sind alle löslichen oder schwerlöslichen Salze antimikrobiell wirksamer Metalle geeignet, die gegenüber Lichteinwirkung beständig und physiologisch unbedenklich sind. Die Menge des verwendeten Metallsalzes kann von 0,1 bis 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Vorproduktes betragen,
15 bevorzugt von 0,5 bis 1 Gew.-%.

Nach dem Mischen der zumindest teilweise mit einem Metallkolloid behandelten Bestandteile des Vorproduktes mit dem schwerlöslichen Metallsalz wird das erhaltene Gemisch weiterverarbeitet, um ein
20 Kunststoffprodukt zu erhalten. Dies kann beispielsweise durch Extrudieren, Spritzgießen, Mischen, Kneten oder (Heiß-)Pressen erfolgen. Bevorzugte Formungsverfahren sind Extrudieren sowie Spritzgießen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind
25 Kunststoffprodukte, die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich sind. Bevorzugt handelt es sich um Kunststoffprodukte, die im medizinischen Bereich Verwendung finden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden durch das erfindungsgemäße Verfahren Katheter hergestellt.

30

Im Folgenden werden bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden als polymeres Material Polyurethanpellets mit einer Größe von etwa 1 mm^3 verwendet. Ein weiterer Bestandteil des Vorprodukts ist Bariumsulfat, welches als Trägermaterial fungiert. Auf dem Bariumsulfat sind etwa 3 bis 10 Gew.-%, gegebenenfalls auch mehr Nanosilber abgeschieden. Außerdem umfasst das Vorprodukt etwa 0,5 bis 1 Gew.-% Silbersulfat oder Silberphosphat, insbesondere in statu nascendi. Die Bestandteile des Vorproduktes werden gemischt, die weitere Verarbeitung kann durch Extrudieren erfolgen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird als Metallsalz eine Kombination aus Silber und Kupfer in einem Silber/Kupfer-Verhältnis von etwa 2:1 verwendet. Diese Kombination besitzt vorteilhafterweise auch eine zufriedenstellende mikrobielle Wirksamkeit gegenüber Pilzen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird eine Kombination aus einem Metallkolloid, besonders bevorzugt Nanosilber, und Zirkonsilikat verwendet. Besonders geeignet sind Gewichtsverhältnisse Silber zu Zirkonsilikat von 1:1-10.

Die Erfindung wird weiterhin durch die nachfolgenden Figuren und Beispiele veranschaulicht.

Die Figuren 1 bis 3 zeigen Ergebnisse von Versuchen zur antimikrobiellen Wirksamkeit. Als Mikroorganismus wurde jeweils Staphylokokkus epidermidis ATCC 14 990 mit einer Ausgangskeimzahl von $5 \times 10^7 \text{ CFU/ml}$ verwendet.

In dem in Figur 1 gezeigten Versuchsansatz wurden 0,8 % Nanosilber und 0,5 % Silbersulfat verwendet.

In dem in Figur 2 gezeigten Versuchsansatz wurden 0,8 % Nanosilber und 1,0 % Silbersulfat eingesetzt.

Figur 3 zeigt einen Versuchsansatz, worin 0,8 % Nanosilber und kein zusätzliches Silbersulfat eingesetzt wurde.

Beispiele:

5

Vergleichsbeispiel 1: Handelsüblicher Kunststoff gemäß WO 01/09299

A: Herstellung eines Silberkolloids

10 In 100 ml destilliertem Wasser werden 1,0 g (5,88 mmol) AgNO_3 p.a. gelöst, die Lösung wird mit 1,0 ml (14,71 mmol) 25 %-igem NH_3 -Wasser versetzt. Zu dieser Lösung wird zur Darstellung des Silberkolloids bei 40 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten langsam eine Lösung aus 258,7 mg (5,88 mmol, 330 μl) Acetaldehyd in 50 ml aqua dest. getropft.

B: Beschichtung von Polyurethanpellets

15 10 Minuten nach dem Beenden des Zutropfens, wie in Beispiel 1 beschrieben, werden ca. 50 g Polyurethanpellets aus Tecothane TT-1085A zugesetzt und zur Beschichtung mit kolloidalem Silber zunächst für 2 Stunden bei 40 °C und anschließend für 3 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Silberkolloid wird durch rasche Filtration über einen
20 Faltenfilter mit geeigneter Porengröße abgetrennt, die Pellets werden noch einmal mit dem Filtrat nachgewaschen und die noch feuchten Pellets werden in eine Abdampfschale überführt. Nach dem Entfernen überschüssiger nicht am Polymer haftender Silberkolloidlösung erfolgt eine Trocknung für 10 Stunden bei 70 °C.

25

Beispiel 2: Kunststoff mit verbesserter antimikrobieller Wirksamkeit.

A: Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat

30 In 360 ml destilliertem Wasser werden bei 50 °C nacheinander gelöst: 0,6 g Gelatine und 6,0 g AgNO_3 . Die Lösung wird mit 7,8 ml 25 %-iger wässriger Ammoniaklösung versetzt. Unter kräftigem Rühren wird bei 50 °C langsam eine Lösung aus 3,18 g wasserfreier Glucose, in 120 ml destilliertem Wasser gelöst, zudosiert. Wenn etwa die Hälfte der

Glucosemenge zugetropft wurde, werden in das bereits gebildete Silberkolloid unter starkem Rühren 100 g Bariumsulfat eingetragen, und die Glucosedosierung wird fortgesetzt. Nach Beendigung der Glucosezugabe wird die Suspension noch für weitere 2 Stunden zunächst bei 50 °C und
5 danach noch 3 Stunden bei 70 °C turbiniert.

Anschließend wird der Feststoff durch Filtration oder Zentrifugation von der Flüssigkeit getrennt. Der Feststoff wird mehrfach bis zur Elektrolytfreiheit mit Reinstwasser gewaschen, filtriert, bei 70 °C bis 80 °C getrocknet und
10 fein zerkleinert.

B: Zumischen von Silbersulfat

Dem getrockneten und zerkleinerten Bariumsulfat werden 2,5 Gew.-% bzw. 5 Gew.-% fein aufgemahlenes Silbersulfat zugefügt und intensiv
15 vermischt.

C: Mischen der einzelnen Bestandteile

20 Gew.-% des beschichteten Bariumsulfat/Silbersulfatgemisches werden mit 77,6 Gew.-% Polyurethanpellets und 2,4 Gew.-% eines weiteren, anorganischen unbeschichteten Materials, z.B. Titandioxid, gründlich
20 gemischt und das Gemisch wird einer weiteren Bearbeitung, z.B. einer Extrusion unterzogen.

Werden in Schritt B 2,5 Gew.-% Silbersulfat zugesetzt, erhält man den in
25 Tabelle 1 unter A aufgeführten Kunststoff, werden in Schritt B 5 Gew.-% Silbersulfat zugegeben, wird der in Tabelle 1 unter B aufgeführte Kunststoff erhalten.

30 Beispiel 3: Kunststoff mit verbesserter antimikrobieller Wirksamkeit

A: Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat

In 1080 ml destilliertem Wasser werden bei 50 °C 18 g AgNO_3 gelöst und 200 g Bariumsulfat zugesetzt. Die Suspension wird für ca. 20 Minuten kräftig gerührt und danach mit 23,4 ml einer 25 %-igen wässrigen Ammoniaklösung versetzt.

5

Unter ständigem Rühren werden bei gleichbleibender Temperatur 9,6 g wasserfreie Glucose in 360 ml gelöst langsam zugetropft. Nach Beendigung der Glucosedosierung wird analog Beispiel 2A bis zur Mahlung des getrockneten Bariumsulfates weiterverfahren.

10

B: Zumischen von Silbersulfat

Die Zumischung von Silbersulfat erfolgt analog Beispiel 2 B.

C: Mischen der einzelnen Bestandteile

15

Analog Beispiel 2 wird das mit Silbersulfat vermischte Bariumsulfat mit den anderen Bestandteilen gemischt und weiterverarbeitet.

Beispiel 4: Bestimmung der antimikrobiellen Wirksamkeit

20

Zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kunststoffe wurden Proben der entsprechenden Kunststoffe mit einer verschiedenen Keime enthaltenden Trypcase-Soy-Broth-Nährlösung bei 37 °C inkubiert.

Verwendete Mikroorganismen:

25

Staphylokokkus epidermidis (S. epidermidis) ATCC 14 990,

S. epidermidis, frisches klinisches Isolat von einem Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis,

Staphylokokkus aureus (S. aureus) ATCC 25923,

30

Escherichia coli (E.coli), frisches klinisches Isolat von einem Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis,

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*), frisches klinisches Isolat von einem Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis.

Die Keimzahl wurde entweder auf 5×10^7 colony forming units (CFU)/ml (entspricht bei Staphylokokken einer OD von 0,30 bei 457 nm, bei *P. aeruginosa* und *E. coli* einer OD von 0,65) oder 10^9 CFU/ml (OD 0,65 für Staphylokokken bei 475 nm, 1,2 für *P. aeruginosa* und *E. coli*) im Fotometer eingestellt. Parallel wurde eine Bestimmung der CFU/ml durch Serienverdünnung auf Agarplatten durchgeführt und die durch fotometrische Messung ermittelten Keimzahlen bestätigt.

Kunststoffmaterialien:

Es wurde Polyurethan (Tecoflex) verwendet, ein Material, aus dem praktisch alle implantierbaren zentralvenösen Katheter gefertigt werden. Dieses wurde mit Nanosilber (Partikelgröße 3 bis 5 nm) in einer Menge von 0,8 bzw. 1,3 Gew.-% und unterschiedlichen Konzentrationen von Silbersulfat (0,25, 0,5, 0,75 und 1,0 %) coextrudiert. Es wurden Stränge mit einem Außendurchmesser von 1,6 mm gefertigt. Davon wurden Pellets von jeweils 1 mm Länge abgeschnitten, 10 Pellets ergeben eine Oberfläche von etwa 1 cm^2 bzw. 50 Pellets ergeben eine Oberfläche von 5 cm^2 .

Testmethode:

Die Kunststoffstückchen (entweder mit einer Oberfläche von 1 cm^2 oder 5 cm^2) wurden in eine Suspension mit entweder 5×10^7 CFU/ml oder 10^9 CFU/ml der oben beschriebenen Keime in physiologischer Kochsalzlösung eingebracht. Die Eprouvetten wurden mit einer Geschwindigkeit von 120 Rotationen/Minute geschüttelt. Zu Beginn der Untersuchung (Ausgangskeimzahl) und nach 6, 12, (18), 24, 36 und (48) Stunden wurde jeweils 1 Öse ($2 \mu\text{l}$) entnommen und auf eine Agarplatte (Müller Hinton Agar) ausgestrichen. Die Platten wurden bei 37°C für 24 Stunden bebrütet. Anschließend wurde die Keimzahl auf der Agarplatte durch Zählung der Kolonien bestimmt.

10

5

15

20

25

30

35

40[illegible]

* schwaches Wachstum der Kolonien nach 48 Stunden Bebrütung

* in Figur 1 abgebildet

5 ** in Figur 2 abgebildet

*** in Figur 3 abgebildet

Ein entsprechendes Wachstumsverhalten zeigten auch der Wildstamm von S. epidermidis, S. aureus ATCC 25923 sowie E. coli und P. aeruginosa. Die
10 Testversuche zeigten, dass die Zugabe von Silbersulfat die sofortige antimikrobielle Wirksamkeit deutlich steigert (Vergleich von A oder B gegenüber C). Die Steigerung der Wirksamkeit durch Zugabe von Silbersulfat ist dosisabhängig, jedoch kann bereits bei der Zugabe von 0,5 % Silbersulfat eine Wirksamkeit beobachtet werden. Der erfindungsgemäße
15 Kunststoff zeigt eine deutlich verbesserte antimikrobielle Wirksamkeit im Vergleich zu einem Kunststoff, der lediglich Nanosilber enthält (Ansatz C). Bei dem getesteten Kunststoff des Standes der Technik (gemäß WO 01/09229) kann bei einer Ausgangskeimzahl von 5×10^7 CFU/ml erst nach 48 Stunden eine Sterilität beobachtet werden. Bei einer Ausgangskeimzahl
20 von 10^9 CFU/ml tritt selbst nach 48 Stunden noch ein schwaches Wachstum der Kolonien auf.

Beispiel 5

Untersuchung von Zirkonsilikat-haltigem Trägermaterial

25 Das Trägermaterial Bariumsulfat wird in einer ersten Versuchsreihe mit 20 Gew.-% Zirkonsilikat, in einer zweiten Versuchsreihe mit 20 Gew.-% Nanosilber und 20 Gew.-% Zirkonsilikat versetzt. Die so erhaltenen Mischungen werden mit unterschiedlichen Mengen an Keimen versetzt und dann das Keimwachstum über 48 Stunden aufgezeichnet.

30

Zeit	Zirkonsilikat ohne Silber Keimzahl/ml	Zirkonsilikat mit Nanosilber Keimzahl/ml
------	--	---

0	10^9	10^8	10^7	10^6	10^9	10^8	10^7	10^6
2 h	+	+	+	-	+	+/-	-	-
3 h	+	+	+	-	+	+/-	-	-
6 h	+	+	+/-	-	+	-	-	-
12 h	+	+/-	-	-	+	-	-	-
18 h	+	+/-	-	-	+	-	-	-
24 h	+	-	-	-	+	-	-	-
30 h	+	-	-	-	+	-	-	-
36 h	+	-	-	-	+	-	-	-
42 h	+	-	-	-	+/-	-	-	-
48 h	+	-	-	-	-	-	-	-

+ = Wachstum

- = steril

+/- = kein Wachstum aber auch noch nicht steril

Beispiel 6

Vergleichende Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Zirkoniumsilikat auf Bariumsulfat als Träger alleine oder mit Nanosilber

Zeit (Std).	1	2	3	4	6	9	12
Kontrolle (Keimzahl/ml)	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9
1 % Zirkoniumsilikat auf Bariumsulfat	10^9	10^8	10^8	10^7	10^7	10^6	10^5
0,1 % Zirkoniumsilikat auf Bariumsulfat	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^8
1 % Zirkoniumsilikat + 5 % Nanosilber auf Bariumsulfat	10^8	10^6	-	-	-	-	-
0,1 % Zirkoniumsilikat + 5 % Nanosilber auf Bariumsulfat	10^9	10^7	10^5	-	-	-	-
1 % Zirkoniumsilikat und 3,5 % Nanosilber auf BaSO ₄	10^9	10^8	10^6	-	-	-	-
0,1 % Zirkoniumsilikat + 3,5 % Nanosilber auf Bariumsulfat	10^9	10^9	10^7	10^6	10^6	10^5	-

Beispiel 7

Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit bei Verwendung von Nanosilber und Silberphosphat in statu nascendi auf Bariumsulfatträger (3,6 % Ag; 5 % Silberphosphat

Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat und Erzeugung von feinstverteiltem Silberphosphat in statu nascendi

In 360 ml destilliertem Wasser werden bei 50 °C 14,45 g Silbernitrat gelöst und anschließend unter kräftigem Rühren 100 g Bariumsulfat eingetragen. Die Suspension wird ca. 20 Minuten gerührt. Danach werden 19,3 ml einer 25 %-igen Ammoniaklösung zugesetzt.

Unter ständigem Rühren und bei gleichbleibender Temperatur wird in die Suspension langsam eine Lösung aus 5,25 g Glucosemonohydrat in 182 ml

destilliertem Wasser dosiert. Nach Beendigung der Glucosezugabe wird weiter 2 bis 4 Stunden bei 50 °C gerührt und schließlich mit ca. 50 ml einer 0,1 molaren Phosphorsäure das noch vorhandene nicht reduzierte Silber gefällt und die Suspension auf pH = ca. 6 gebracht.

5

Das Rühren wird bis zur Abkühlung auf Zimmertemperatur fortgesetzt. Anschließend erfolgt die Feststoffabtrennung durch Sedimentation, Filtration oder Zentrifugation.

10

Der erhaltene Feststoff wird bis zur Elektrolytfreiheit mehrfach mit Reinstwasser gewaschen und zuletzt bei 70 bis 80 °C im Trockenschrank getrocknet und gegebenenfalls nach dem Trocknen zerkleinert.

15

Das auf diese Weise hergestellte Produkt ist von weißgrauer Farbe. es hat die Zusammensetzung 3,6 % Nanosilber, 5 % Silberphosphat auf BaSO₄. Die Keimzahl bei einer Konzentration von 1 % bzw. 0,1 % wurde gemäß Beispiel 4 bestimmt:

20

Zeit (Std)	1	2	3
1 %	10 ⁷	10 ⁵	
0,1 %	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶

Beispiel 8

A: Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat

25

In 360 ml auf 50 °C erwärmtem destilliertem Wasser werden 9 g Silbernitrat gelöst und unter kräftigem Rühren 100 g Bariumsulfat eingetragen. Nach 20 Minuten Rühren werden 12 ml einer 25 %-igen Ammoniaklösung zugesetzt.

30

Anschließend wird bei gleichbleibender Temperatur eine Lösung aus 5,25 g Glucosemonohydrat in 182 ml destilliertem Wasser langsam zudosiert. Nach Beendigung der Glucosedosierung wird die Suspension noch weitere

2 bis 4 Stunden bei 50 °C und anschließend noch 1 bis 3 Stunden bei 70 °C gerührt.

- 5 Nach der kompletten Reaktion wird der Feststoff aus der wässrigen Phase abgetrennt und bis zur Elektrolytfreiheit noch mehrmals mit Reinstwasser oder destilliertem Wasser gewaschen. Der gewaschene Feststoff wird bei 70 bis 80 °C im Trockenschrank getrocknet und danach auf die Primärkorngröße zerkleinert.

10 **B: Zumischen von Silberphosphat**

Dem nach A erhaltenen Feststoff wird die gewünschte Menge (1 bis 5 Gew.-%) reinstes Silberphosphat zugesetzt und intensiv vermischt. Die Untersuchung wie in Beispiel 4 beschrieben ergab ebenso gute Resultate wie in Beispiel 7 gezeigt.

Ansprüche

- 5 1. Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes, umfassend
 - A) Bilden eines Vorprodukts,
 - B) Behandeln von mindestens einem Bestandteil des Vorproduktes mit einem antimikrobiellen Metallkolloid, und
 - 10 C) Zusetzen eines löslichen oder schwerlöslichen Salzes eines antimikrobiellen Metalls.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass das schwerlösliche Metallsalz ausgewählt ist aus der Gruppe,
bestehend aus Silbersalzen, Zinksalzen, Kupfersalzen, Cersalzen,
Zirkoniumsalzen, Wismutsalzen, Platinsalzen oder/und Goldsalzen.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallsalz Silbersulfat oder/und Silberphosphat umfasst.
- 25 4. Verfahren nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallsalz in einer Menge von 0,1 bis 1,0 Gew.-% bezogen
auf das Gesamtgewicht des Vorprodukts vorliegt.
- 30 5. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallsalz in einem Silber/Kupfer-Verhältnis von etwa 2:1
vorliegt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet,
dass das Vorprodukt ein oder mehrere polymere Materialien umfasst.

- 5
7. Verfahren nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Vorprodukt Polyurethan umfasst.
- 10
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Vorprodukt weitere Additive umfasst.
- 15
9. Verfahren nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Additive anorganische oder organische Teilchen umfassen.
- 20
10. Verfahren nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass die anorganischen oder/und organischen Teilchen ausgewählt
sind aus der Gruppe, bestehend aus Bariumsulfat, Calciumsulfat,
Strontiumsulfat, Titandioxid, Aluminiumoxid, Siliciumdioxid, Zeolithe,
Calciumfluorid (CaF_2), Glimmer, Talk, pyrogene Kieselsäure,
Calciumhydroxylapatit, Kaolin oder/und Mikrocellulose.
- 25
11. Verfahren nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die anorganischen Teilchen Bariumsulfat oder/und pyrogene
Kieselsäure umfassen.
- 30
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass polymere Materialien und anorganische Teilchen mit einem
Metallkolloid behandelt werden.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass anorganische Teilchen mit einem Metallkolloid behandelt
werden.

5

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallkolloid kolloidales Silber umfasst.

10

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Gemisch aus behandeltem Vorprodukt und
schwerlöslichem Metallsalz durch Extrudieren, Spritzgießen,
Mischen, Kneten oder (Heiß-) Pressen geformt wird.

15

16. Kunststoffprodukte, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 15.
17. Kunststoffprodukt nach Anspruch 16 in Form eines Katheters.

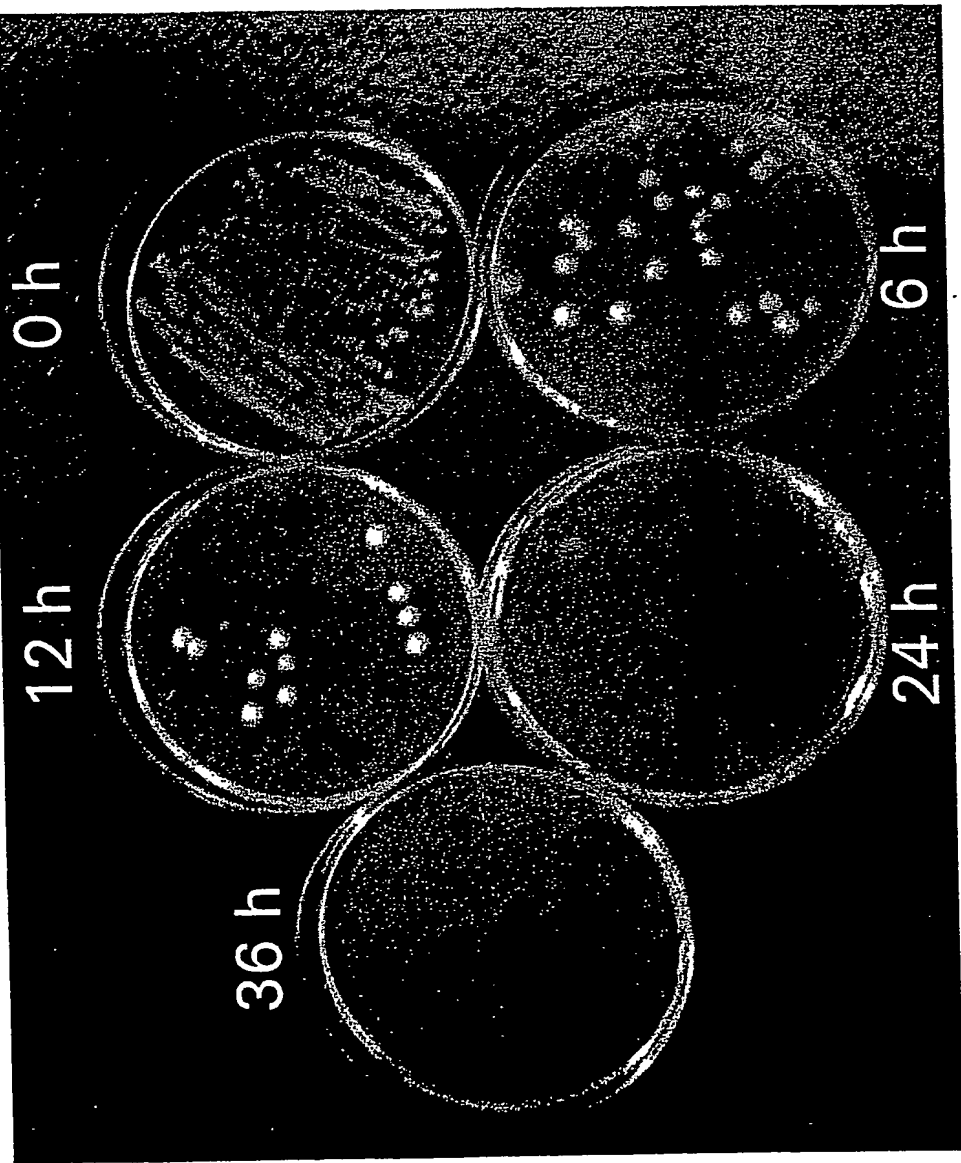
Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von metallhaltigen
5 antimikrobiellen Kunststoffprodukten sowie durch das Verfahren erhältliche
Kunststoffprodukte, insbesondere Kunststoffprodukte für den
medizinischen Bedarf.

10

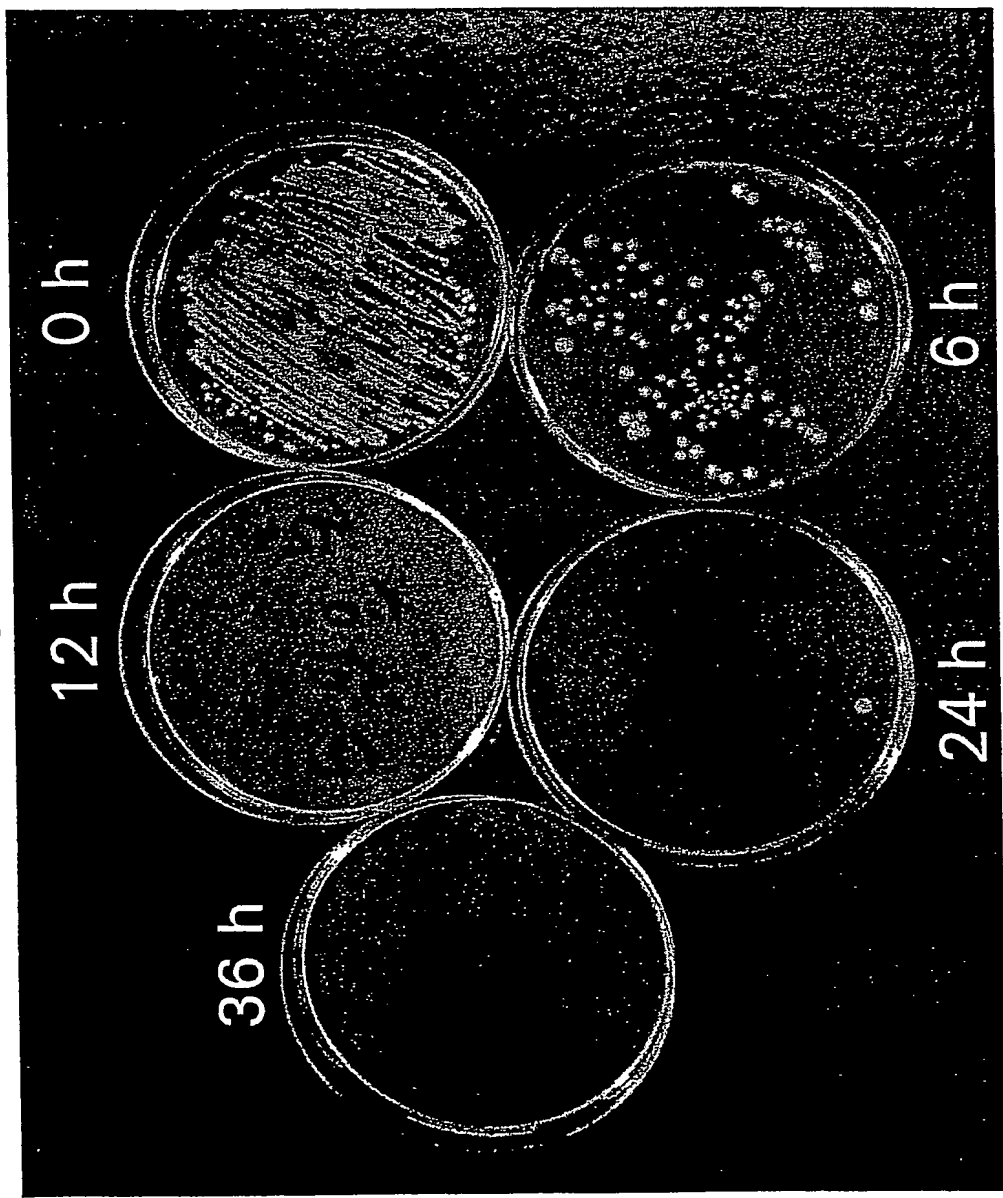
wr/ANM/28642PDE1-anm/09.07.2003

1/3



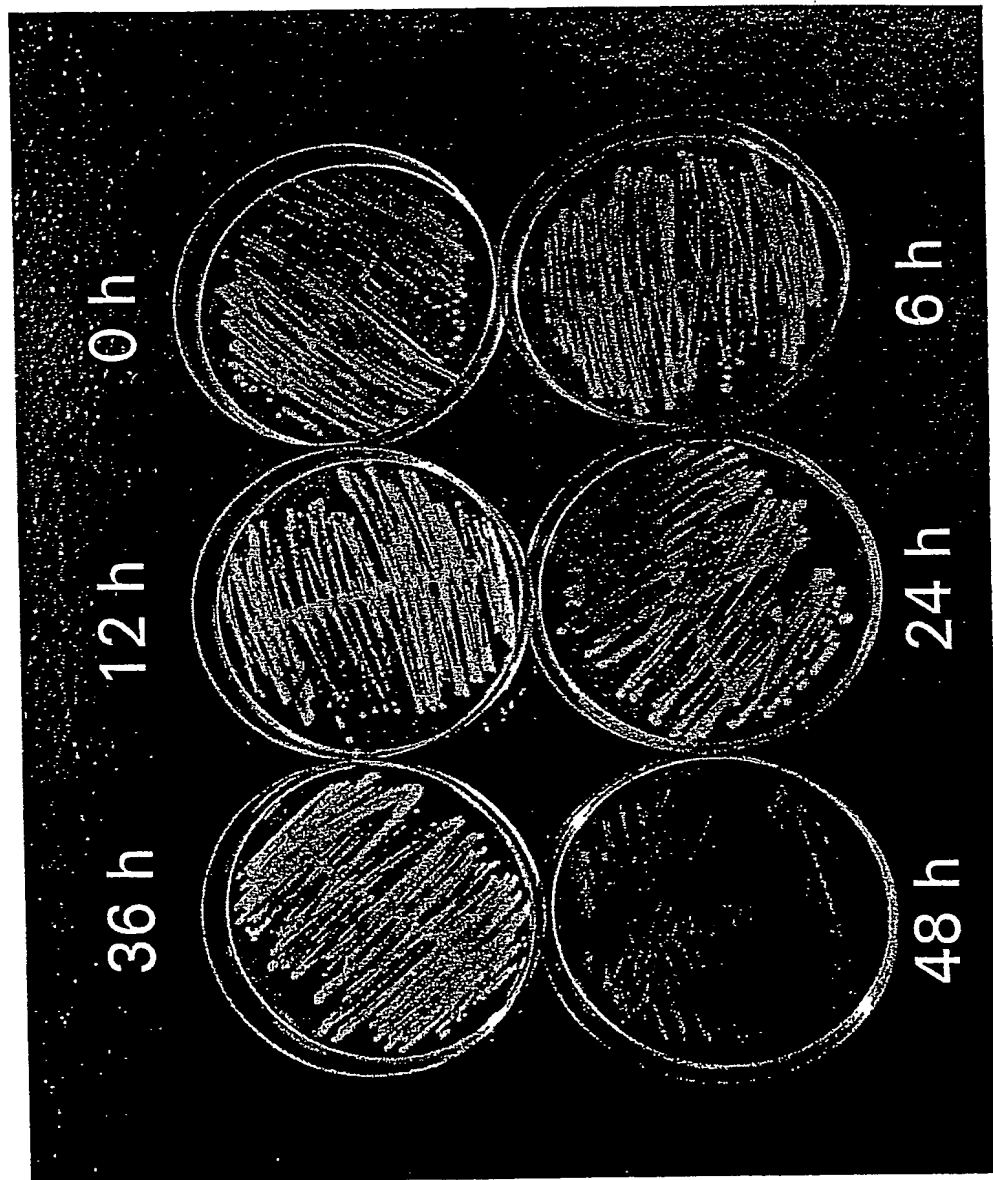
Figur 1

2/3



Figur 2

3/3



Figur 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.